

COMENTARIO DE ARTÍCULO

Efecto de la terapia mínimamente invasiva con surfactante versus tratamiento placebo sobre la muerte o displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.

Ensayo clínico aleatorizado OPTIMIST-A

Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy vs. Sham Treatment on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: The OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial

Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F, Wang X, et al.

JAMA. 2021 Dec 28;326(24):2478-2487.

Comentario: Dra. Sabrina Soledad Astrada*

RESUMEN

Importancia. Se desconocen los beneficios de la administración de surfactante a través de un catéter fino (tratamiento mínimamente invasivo con surfactante [MIST por la sigla en inglés]) en niños prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.

Objetivo. Examinar el efecto de la aplicación selectiva de MIST con un umbral bajo de fracción de oxígeno inspirado, sobre la sobrevida sin displasia broncopulmonar (DPB).

Población y métodos. Estudio clínico aleatorizado que incluyó 485 niños prematuros con una edad gestacional de 25 a 28 semanas, asistidos con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) que requerían una fracción de oxígeno inspirado de 0,30 o mayor dentro de las 6 horas de nacidos.

El estudio se realizó en 33 unidades de cuidado intensivo neonatal de nivel III en todo el mundo, con enmascaramiento de los que realizaban la intervención y de los evaluadores de la evolución. El enrolamiento

* Servicio de Neonatología, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ORCID: ID 0000-0002-2312-244

Correspondencia: saastrada1988@gmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3 de junio de 2022.

Aceptado: 19 de septiembre de 2022.

ARK-CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s25916424/y1gw64td>

tuvo lugar entre el 16 de diciembre de 2011 y el 26 de marzo de 2020; el seguimiento se completó el 2 de diciembre de 2020.

Intervenciones. Los niños aleatorizados al grupo MIST (n: 241) recibieron surfactante exógeno (200 mg/kg de poractant alfa) a través de un catéter fino; el grupo control (n: 244) recibió un tratamiento con placebo: se continuó con CPAP en ambos grupos a menos que se cumplieran los criterios para intubación.

Variables principales. La variable principal de resultado fue un compuesto de muerte o DBP evaluada a las 36 semanas de edad postmenstrual. Los componentes del resultado primario (muerte antes de las 36 semanas de edad postmenstrual y DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual), también se consideraron en forma separada.

Resultados. De los 485 niños aleatorizados (mediana de edad gestacional 27,3 semanas; 241 [49,7 %] mujeres) todos completaron el seguimiento. La muerte o DBP ocurrió en 105 niños (43,6 %) en el grupo MIST y en 121 (49,6 %) en el grupo control (diferencia de riesgo [DR] -6,3 %; IC95 % -14,2 a 1,6 %; riesgo relativo [RR] 0,87 [IC95 % 0,74-1,03; p: 0,10]. La incidencia de muerte antes de las 36 semanas de edad postmenstrual no difirió en forma significativa entre los grupos (24 [10,0 %] en el grupo MIST vs. 19 [7,8 %] en el grupo control: DR 2,1 % [IC95 % -3,6 a 7,8 %]; RR 1,27 [IC95 % 0,63-2,57]; p: 0,51), pero la incidencia de DBP en los sobrevivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual fue menor en el grupo MIST (81/217 [37,3 %] vs. 102/225 [45,3 %] en el grupo control: DR -7,8 % [IC95 % -14,9 % a -0,7 %]; RR 0,83 [IC95 % 0,70-0,98]; p: 0,03). Los eventos adversos graves ocurrieron en el 10,3 % de los niños del grupo MIST y en el 11,1 % de los del grupo control.

Conclusiones y relevancia: entre los niños prematuros con síndrome de dificultad respiratoria asistidos con CPAP, el tratamiento con surfactante mediante técnica mínimamente invasiva en comparación con placebo no redujo en forma significativa la incidencia del resultado compuesto de muerte o DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual. Sin embargo, dada la inexactitud estadística que se refleja en el IC95%, no se puede excluir un efecto importante desde el punto de vista clínico.

COMENTARIO

En los últimos años, los avances realizados en neonatología han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes prematuros. Sin embargo, la DBP, de etiología

multifactorial, continúa siendo una de las principales morbilidades en esta población. El uso prolongado de ventilación mecánica contribuye a la fibrosis e inflamación en el pulmón del paciente prematuro, factores que favorecen el desarrollo de la DBP. Se han investigado alternativas terapéuticas para disminuir la tasa de DBP o muerte a las 36 semanas de edad gestacional postmenstrual como estrategias de ventilación no invasiva y de administración de surfactante.¹

La administración de surfactante con técnica mínimamente invasiva (MIST), mediante un catéter que se introduce a través de las cuerdas vocales por vía laringoscópica y evita la intubación orotraqueal, podría disminuir la necesidad de ventilación en los pacientes prematuros, y la consecuente DBP. Sin embargo, hasta el momento no se contaba con un estudio clínico aleatorizado que evaluara su eficacia. En el año 2021 se publicó el estudio OPTIMIST-A, que prometía importantes conclusiones por ser un trabajo a gran escala, dado que logró reclutar un número de pacientes considerable.

El estudio OPTIMIST-A fue un ensayo clínico aleatorizado 1:1 para cada grupo participante, con una intervención de tipo doble ciego. Un equipo de profesionales que se dedicó a implementar la intervención y otro equipo, para los cuidados de los pacientes. El equipo asistencial desconocía cuál fue el tratamiento recibido. En este estudio participaron 33 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de diferentes países, entre ellos Australia, Canadá, Israel, Nueva Zelanda, Qatar, Singapur, Eslovenia, Países Bajos, Turquía, Inglaterra y EE. UU. Esta investigación tuvo como objetivo evaluar si los pacientes prematuros extremos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) que recibían soporte con presión continua en la vía aérea (CPAP), se verían beneficiados con la administración de surfactante mediante la técnica MIST a umbrales más bajos de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), con la consiguiente disminución de la tasa de DBP o muerte.

La población de estudio comprendió recién nacidos prematuros de entre 25 y 28⁺⁶ semanas de edad gestacional, que hubieran nacido en los centros de referencia y que ingresaron en la UCIN, cursando un SDR con requerimiento de CPAP con presión positiva de fin de espiración (PEEP) entre 5-8 cmH₂O, con FiO₂ ≥0,3 % dentro de las primeras 6 horas de vida. Esto representa un desafío a la hora de interpretar los resultados, ya que los pacientes con EG entre 25-26 semanas son menos frecuentes que los pacientes entre 27-28 semanas, además de que presentan mayor riesgo de morbilidad a menor EG, lo que podría implicar una subestimación de los datos obtenidos en dicho estudio.

Respecto a la intervención del ensayo OPTIMIST-A, se presentan dos grupos, un grupo A que recibió surfactante por la técnica MIST con un umbral de FiO_2 bajo ($\geq 0,3$ %) y un grupo B, que continuó con CPAP solamente.

Es de destacar el número de pacientes reclutados, ya que estudios previos presentaban un pequeño tamaño muestral, e incluían pacientes con EG mayores a 28 semanas, debido a que la población de prematuros extremos era menor, y a las comorbilidades que estos presentan. Tal es el caso del ensayo clínico aleatorizado que comparaba la técnica MIST versus la técnica intubar-surfactante-extubar (InSurE) en recién nacidos prematuros de 28 a 34 semanas con SDR en ventilación con presión positiva no invasiva ($n = 58$), en el que no se constataron diferencias estadísticamente significativas respecto al resultado primario de muerte-DBP y la necesidad de ventilación mecánica dentro de las primeras 72 h.²

En 2019, Jena, Bains y cols., publicaron un ensayo clínico de terapia con surfactante en prematuros, en el que se comparó la eficacia de las técnicas de pasaje de surfactante menos invasiva (SurE), sin intubación endotraqueal, versus la intubación para su pasaje (InSurE), en prematuros menores o iguales de 34 semanas, que hubieran requerido CPAP desde el nacimiento; el resultado fue una menor necesidad de ventilación mecánica dentro de las 72 horas de vida ($p < 0,01$), menor tasa de DBP y menor estancia hospitalaria en el grupo SurE, lo cual sustenta la base de que la ventilación mecánica actúa con un factor de riesgo para el desarrollo de DBP.³

Otro aspecto interesante del estudio OPTIMIST-A es haber evaluado la población estudiada en subgrupos por edad gestacional (25-26 y 27-28 semanas). Mediante el análisis de los resultados observaron una diferencia respecto a los efectos del tratamiento en pacientes más inmaduros, con mejor respuesta del grupo MIST a mayor EG, así como una menor necesidad de intubación dentro de las 72 horas de nacimiento en la población de 27-28 semanas. Esto probablemente se deba a diferencias en la maduración pulmonar, que es menor a menor EG, con mayor riesgo de presentar SDR, tanto por el déficit de surfactante como por la inmadurez del parénquima pulmonar y de los músculos accesorios, y con mayor necesidad de ventilación mecánica.

Respecto a la intervención, un tema relevante fue la selección de la concentración de FiO_2 , que se estableció en un umbral del 0,3 % para el pasaje de surfactante por medio de la técnica MIST en el grupo A, mientras el grupo control continuó solo con CPAP; para este grupo, se estableció un umbral de FiO_2 más alto (0,45 %) para el pasaje de surfactante por la técnica de InSurE. Actualmente no hay un consenso universal sobre el umbral de FiO_2 para el pasaje de surfactante.

Este tema se focaliza en la última actualización sobre pacientes con SDR tratados con soporte respiratorio no invasivo, publicada este año, en la que se mencionan distintos consensos respecto al umbral de FiO_2 para el pasaje de surfactante; en algunas regiones como Europa, se propone un umbral más bajo (0,3 %) mientras que, en otras, como Canadá, se consideran umbrales más altos (0,4-0,6 %). Faltan trabajos que establezcan cuál es el mejor umbral para el pasaje de surfactante de manera segura.⁴

El ensayo OPTIMIST-A se basó en el consenso europeo del manejo del SDR de 2019, donde sugieren, en pacientes prematuros extremos, el pasaje de surfactante con umbrales de FiO_2 más bajos ($\geq 0,3$ %) y con requerimiento de CPAP con PEEP ≥ 6 cmH_2O .⁵ Esta diferencia de criterios o falta de consenso respecto de los umbrales de la FiO_2 añaden una dificultad a la investigación sobre este tema, ya que las variables en juego incluyen no solamente la más efectiva y segura vía de administración del surfactante, sino también el cuándo y en qué circunstancias es más adecuado hacerlo.

Además, se sabe que la cafeína es un pilar importante dentro del manejo del SDR en los pacientes prematuros y que podría mejorar los resultados de necesidad de ventilación mecánica dentro de los primeros tres días de vida; sin embargo, en el estudio no se la contempla dentro del análisis.⁶

En conclusión, no se hallaron datos estadísticamente significativos, que puedan avalar el uso de una técnica MIST, ni su superioridad respecto a otras técnicas sobre los resultados primarios de muerte-DBP.

Por lo tanto, se necesitan nuevos ensayos que comparen la eficacia de la técnica MIST, para los resultados muerte-DBP en las poblaciones de prematuros menores de 28 semanas, donde también se incluyan las variables más importantes que son parte del manejo estandarizado del SDR, como el uso de la cafeína o el CPAP.

REFERENCIAS

1. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. 2018 Apr; 196(2):129-38.
2. Gupta BK, Saha AK, Mukherjee S, Saha B. Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation- a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2020 Aug; 179(8):1287-93.
3. Jena SR, Bains HS, Pandita A, Verma A, et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Nov; 54(11):1747-52.
4. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Roehr CC. Addressing the Lack of Clarity About Administering Surfactant in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome Treated with Noninvasive Respiratory Support. *JAMA Pediatrics*. 2022 Feb 1; 176(2):121-2.
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019; 115(4):432-450.
6. Dekker J, Hooper SB, van Vonderen JJ, Witlox RSGM, et al. Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2017 Aug; 82(2):290-6.